Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. K. Kochsiek

# ABHÄNGIGKEIT DES SERUMEIWEISSBILDES VOM GESAMTEIWEISSGEHALT DARGESTELLT AN HYPER- UND HYPOPROTEINÄMISCHEN SEREN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ludwig August Zwack

aus Thumsenreuth

Gerbrunn, den 30. Dezember 1980

1981

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. K. Kochsiek

# ABHÄNGIGKEIT DES SERUMEIWEISSBILDES VOM GESAMTEIWEISSGEHALT DARGESTELLT AN HYPER- UND HYPOPROTEINÄMISCHEN SEREN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ludwig August Zwack

aus Thumsenreuth

Gerbrunn, den 30. Dezember 1980

| | |
|---|---|
| Referent: | Professor Dr. med. L. Maiwald |
| Korreferent: | Professor Dr. med. K. Kochsiek |
| Dekan: | Professor Dr. med. K.-H. Wulf |

Tag der mündlichen Prüfung: 26.2.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

# INHALTSVERZEICHNIS


Seite

TEIL I

Einleitung 1

TEIL II

Allgemeiner Teil 2

1. Krankheitsbilder, die mit Eiweißverschiebungen (Erhöhung, Erniedrigung des Gesamteiweisses, Veränderungen der Relationen in den Einzelfraktionen) einhergehen 2

1.1 Krankheitsbilder mit Hyperproteinämie (Gesamteiweiß > 8 g%) 3

1.1.1 Neoplastische Erkrankungen 3

1.1.2 Chronisch entzündliche Erkrankungen 3

1.1.3 Leberzirrhose 4

1.1.4 Pseudohyperproteinämie 4

1.2 Krankheitsbilder mit Hypoproteinämie (Gesamteiweiß < 6 g%) 4

1.2.1 Krankheitsbilder mit exogenen Hypoproteinämien 5

1.2.1.1 Mangelhafte Eiweißzufuhr 5

1.2.2 Endogene Hypoproteinämien 5

1.2.2.1 Mangelhafte Eiweißverwertung 5

Seite

1.2.2.2 Nephrotisches Syndrom 6
1.2.2.3 Exsudative Enteropathie 6
1.2.2.4 Hauterkrankungen 6
1.2.2.5 Massive Blutung 6
1.2.2.6 Angeborene oder erworbene Eiweißmangelzustände 7
1.2.2.7 Mangelhafte Eiweißproduktion 7
1.2.3 Pseudohypoproteinämien 7
1.3 Krankheitsbilder, gekennzeichnet durch eine Verschiebung der Relationen der Eiweißfraktionen 7
1.3.1 Die akute Entzündung 8
1.3.2 Die chronische Entzündung 8
1.3.3 Maligne Tumoren 8
1.3.4 Hepatitis 9
1.3.5 Leberzirrhose 9
1.3.6 Nephrotisches Syndrom 9
1.3.7 Plasmozytom 9
2. Diagnostik mit Hilfe des Eiweißspektrums 10
2.1 Albumine 10
2.2 Akute-Phase-Proteine 11
2.3 Immunglobuline 12
3. Spezielle Verfahren zur Kontrolle der Eiweißverschiebungen (technische Fragen der Trennung) 13
3.1 Die Immunelektrophorese 13
3.2 Die radiale Immundiffusion 14
3.3 Die elektrophoretischen Trennungsmethoden 14

Seite

3.3.1 Die freie Elektrophorese 15
3.3.2 Die Trägerelektrophorese 15
3.3.2.1 Elektrophorese auf Nicht-CAF 15
3.3.2.2 Elektrophorese auf CAF 16

TEIL III
Fragestellung 19

TEIL IV 20
Durchführung der Untersuchung 20

1. Absolutwerte 21
2. Relativwerte 22
3. Numerische Werte 23
4. Graphische Darstellung der Absolutwerte 28
5. Graphische Darstellung der Relativwerte 29

TEIL V 30
Diskussion

1. Datengewinnung 30
2. Diskussion der Ergebnisse 31
2.1 Relativwerte 31
2.2 Abhängigkeit der Absolutwerte 32
2.3 Bedeutung der Befunde für die Praxis 33

TEIL VI 35
Zusammenfassung 35

Literaturverzeichnis 36

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0089

TEIL I

# EINLEITUNG

Neben der Blutsenkungsreaktion und der Leukozytenzählung zählt die Elektrophorese zu den Basisuntersuchungen in der Labordiagnostik. Sie bietet bei kleinem Probenaufwand vielfältig Information teils allgemeiner, teils spezieller Art. Ihren Platz hat die Elektrophorese bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Krankheiten sowie bei pathologischem Ausfall anderer Laboruntersuchungen. Dabei sind zu erwähnen eine erhöhte Blutsenkungsreaktion, eine Proteinurie, occultes Blut im Stuhl oder ein erhöhtes oder erniedrigtes Gesamteiweiß (24).

Die hier vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Abhängigkeit des Serumeiweißbildes vom Gesamteiweißgehalt. Der Ausgangspunkt der Untersuchung sind hyper- und hypoproteinämische Seren. Ziel ist es, diagnostisch einen Anhaltspunkt über Kombinationsmöglichkeit und -häufigkeit von Hypo- und Hyperproteinämien, Hypo- und Hyperalbuminämien sowie im Gefolge dieser Veränderungen verlaufende Veränderungen der anderen Serumeiweißfraktionen, wie sie auf Zelluloseacetatfolien dargestellt werden können, zu erhalten.

TEIL II

Allgemeiner Teil

## 1. KRANKHEITSBILDER, DIE MIT EIWEISSVERSCHIEBUNGEN (ERHÖHUNG, ERNIEDRIGUNG DES GESAMTEIWEISSES, VERÄNDERUNGEN DER RELATIONEN IN DEN EINZELFRAKTIONEN) EINHERGEHEN.

Der Normalbereich des Eiweißgehalts des Blutplasmas beträgt 6,6/7,9 g % (4). In der Literatur aufzufindende Abweichungen von dieser Norm sind $\pm$ 0,8g% (19). Methodische Differenzen in der Bestimmung, beziehungsweise die Auswahl des als normal angesehenen Personenkreises sind der Grund für diese Abweichung ( 23 ). Diese Gründe gelten auch für Angaben bezüglich der Einzelfraktionen (23). Der quantitativen Bestimmung dienen die Begriffe Normo-, Hypo- und Hyperproteinämie, der qualitativen Eu-, Dys-, Para- und Defektproteinämie. M it letzteren sind die Eiweißfraktionen angesprochen, die durch Elektrophorese auf Trägermaterial üblicherweise dargestellt werden können. Dieses quantitativ-qualitativ konzipierte Schema läßt folgende, auch in der Praxis auffindbare Kombinationen zu:

| qualitativ / quantitativ | Euprot. | Dysprot. | Paraprot. | Defektprot. |
|---|---|---|---|---|
| Normopr. | | | | |
| Hypoprot. | | | | |
| Hyperprot. | | | | |

## 1.1 Krankheitsbilder mit Hyperproteinämie (Gesamteiweiß > 8 g %)

Die Hyperproteinämie bei den folgenden Krankheitsbildern ist nicht obligatorisch, tritt jedoch signifikant gehäuft auf. Von der unterschiedlichen Pathophysiologie ausgehend, lassen sich vier Gruppen unterscheiden (4, 9, 26, 29).

### 1.1.1 Neoplastische Erkrankungen (2)

Die Krankheitsbilder des Plasmozytoms, der Makroglobulinämie Waldenström sowie gelegentlich einer mit Paraproteinämie einhergehenden Form von lymphatischer Leukämie sind hier zu erwähnen. Bei diesen Krankheiten können ausgeprägte Hyperproteinämien auftreten. Meist ist jedoch die Serumeiweißerhöhung ein relativ spätes Syndrom. So haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nur 20 % der Plasmozytomkranken Eiweißwerte von über 8 g%. Plasmozytomkranke mit nachweisbaren Bence-Jones-Proteinen haben vielfach subnormale Eiweißwerte. Hyperproteinämie ist also ein mögliches Symptom, kein notwendiges.

### 1.1.2 Chronisch entzündliche Erkrankungen (9)

Chronische Entzündungszustände führen manchmal zu Hyperproteinämien. Der Eiweißspiegel liegt fast immer unter 9 g%. Typische chronische Entzündungen mit Hyperproteinämien sind rheumatoide Arthritis, Collagenosen, Bronchiektasen, manchmal Lungentuberkulosen, eine aktive Sarkoidose. Auch bei Lues, Lepra, Malaria, Lymphogranuloma inguinale, Schistosomiasis, Kala Azar werden Hyperproteinämien gefunden.

### 1.1.3 Leberzirrhose (9)

Im kompensierten Stadium einer Leberzirrhose ist ein erhöhter Serumeiweißspiegel möglich. Der Produktionsausfall der Albumine wird durch die Gammaglobulinvermehrung mehr als ausgeglichen. Bei länger dauernder Zirrhose fällt der Eiweißwert allmählich ab und geht dann in eine Hypoproteinämie mit Ascites und Ödemen über.

### 1.1.4 Pseudohyperproteinämie (9)

Hierbei ist nicht die Gesamteiweißmenge vermindert, sondern das Plasmavolumen. Dehydratationszustände unterschiedlicher Genese sind dafür verantwortlich. Beispiele sind Erbrechen, Durchfälle, polyurische Phase des akuten Nierenversagens oder ein Diabetes insipidus.

## 1.2 Krankheitsbilder mit Hypoproteinämie (Gesamteiweiß < 6 g%)

Vom Entstehungsmechanismus der Hypoproteinämie lassen sich zwei Gruppen unterscheiden: die exogenen und die endogenen Eiweißmangelsyndrome (5, 12). Schließlich soll noch die Pseudohypoproteinämie erwähnt werden (4, 9, 17, 19).

### 1.2.1 Krankheitsbilder mit exogenen Hypoproteinämien

#### 1.2.1.1 Mangelhafte Eiweißzufuhr (9)

Fehlernährung, Unterernährung und Hungerzustände können zu Hypoproteinämien mit unterschiedlichem Ausprägungsgrad führen. Dieser hängt ab von der Zusammensetzung des zugeführten Eiweißes (essentielle, nicht essentielle Eiweiße). Die Hypoproteinämie basiert vor allem auf einer verminderten Albuminsynthese. Gesamteiweißwerte bis zu 4 g% können auftreten.
Der Eiweißbedarf unterliegt Schwankungen. Vermehrter Bedarf ist z.B. im Wachstumsalter gegeben. Der Eiweißmangel in diesem Zeitabschnitt führt zur Eiweißmangeldysthrophie.
Psychopathologische Ursache einer Hypoproteinämie kann eine Anorexia mentalis sein.

### 1.2.2 Endogene Hypoproteinämien

#### 1.2.2.1 Mangelhafte Eiweißverwertung (9)

Das Malabsorptionssyndrom, dessen Ursache z.B. in einer Sprue, einer Enteritis regionalis oder einer chronischen Pankreatitis liegen kann, führt häufig zur Hypoproteinämie. Im akuten Stadium einer Sprue treten Werte zwischen 30 - 40 gr pro Liter auf. Bei Darmerkrankungen mit chronischen Durchfällen kommt es aufgrund von Eiweißresorptionsstörungen und Proteinverlusten in den Darm zu einer Hypoproteinämie. Die Serumproteinverminderung kann der klinischen Symptomatik vorauseilen.

### 1.2.2.2 Nephrotisches Syndrom (4, 9, 19)

Klassisches Beispiel der Ursache einer Hypoproteinämie ist das nephrotische Syndrom. Der selektive Proteinverlust von mehr als drei Gramm/24 Stunden über die Harnausscheidung spielt für die Bluteiweißverhältnisse die entscheidende Rolle. Verloren gehen vor allem Albumine, in geringerem Ausmaß auch $\gamma$-Gammaglobuline. Durch hohe Albuminverluste können Gesamteiweißwerte unter 30 gr/Liter auftreten.

### 1.2.2.3 Exsudative Enteropathie (9)

Beispiele einer exsudativen Enteropathie sind M. Whipple und das Manetrier-Syndrom. Proteine werden in den Darm sezerniert. Die Serumeiweißwerte liegen zwischen 30 und 50 g/l. Der Proteinverlust ist nicht selektiv.

### 1.2.2.4 Hauterkrankungen (9)

Verbrennungen, nässende Ekzeme und bullöse Dermatosen können zu Hypoproteinämien führen. Der Proteinverlust ist wie bei der exsudativen Enteropathie nicht selektiv.

### 1.2.2.5 Massive Blutung (9)

Gastrointestinale Blutung, äußere Verletzungen oder eine hämorrhagische Diathese können zu Proteinverlust führen. Liegt ein akuter Blutverlust vor, so kommt es durch transkapillären Einstrom eiweißärmerer Flüssigkeit zu einer Verdünnungshypoproteinämie.

### 1.2.2.6 Angeborene oder erworbene Eiweißmangelzustände (9)

Agammaglobulinämien oder Hypogammaglobulinämie können mit einem Antikörpermangelsyndrom einhergehen. Vielfach liegen die Globuline dann unter 4g/l.
Die sehr seltene Analbuminämie tritt familiär gehäuft auf. Die Globuline sind in diesem Fall entsprechend der inversen Konzentrationsverschiebung vermehrt. Der Serumeiweißspiegel liegt zwischen 40 - 50 g/l.

### 1.2.2.7 Mangelhafte Eiweißproduktion (9)

Bei einer foudroyant verlaufenden Hepatitis oder einer toxischen Leberzellschädigung kommt es zum Zusammenbruch aller Leberfunktionen mit Ausbildung einer Hypoproteinämie zwischen 40 - 50 g/l.

### 1.2.3 Pseudohypoproteinämien (9)

Eine Vermehrung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens oder des Plasmavolumens (z.B. generalisierte Ödeme) führt zu einer Senkung der Konzentration des Proteinspiegels. Absolut ist der Proteinspiegel jedoch im Normbereich.

## 1.3 Krankheitsbilder, gekennzeichnet durch eine Verschiebung der Relationen der Eiweißfraktionen

Nach Wuhrmann und Wunderly (29) sowie Wuhrmann und Märki (28)

lassen sich sieben Gruppen mit charakteristischen Elektrophorese-bildern herausschälen. Die Spezifität für das jeweilige Krankheitsbild ist unterschiedlich groß.

### 1.3.1 Die akute Entzündung (28, 29)

Beispiele einer akuten Entzündung ist ein akuter Infekt, eine Sepsis, Phlegmone, ein Herzinfarkt oder der Zustand nach operativen Eingriffen.
Dabei zeigen akut entzündliche Prozesse einen zweistufigen Verlauf. In der Frühphase nehmen die $\alpha_2$-Globuline bis zu 25Rel% zu (acute phase reactants) (21), verspätet kann es zu einer $\beta$-Zunahme kommen. Der Albuminverminderung entspricht eine Globulinvermehrung. In der Spätphase kommt es zu einer Vermehrung der $\gamma$-Globuline und einer langsamen Verminderung der $\alpha$-Globuline.

### 1.3.2 Die chronische Entzündung (28, 29)

Wie das Elektrophoresebild der akuten Entzündung umfaßt auch dieses Eiweißbild eine Fülle unterschiedlicher Krankheiten. Es fallen darunter das Spätstadium der akuten Entzündung ebenso wie Tuberkulose, Rheumatoide Arthritis, Kollagenosen u.a. . Typisch ist eine Globulinvermehrung bis zu 35Rel% sowie eine kompensatorische Albuminverminderung.

### 1.3.3 Maligne Tumoren (28, 29)

Meist ist im frühen Stadium eine $\alpha_2$- und eine $\gamma$-Globulinvermehrung vorhanden. Die $\alpha_2$-Globulinvermehrung verläuft häufig schubweise und entspricht einem nekrotischen Prozeß.

### 1.3.4 Hepatitis (28, 29)

Die $\alpha_2$-Globuline sind nicht erhöht, $\gamma$-Globuline steigen bis 30Rel% und fallen bei Abklingen des Ikterus wieder etwas ab. Die Albumine sind vermindert. Das Eiweißbild kann bei bereits bestehender Vorschädigung der Leber stark davon abweichen. $\gamma$-Globulinerhöhungen bis zu 55Rel% sind dann möglich.

### 1.3.5 Leberzirrhose (28, 29)

Typisch ist hier die breitbasige Vermehrung der $\gamma$-Globuline, die mit dem $\beta$-Gipfel mehr oder minder verschmolzen sind. Die Werte für die $\gamma$-Globuline können über 35 % liegen. Kompensatorisch sind auch hier die Albumine vermindert.

### 1.3.6 Nephrotisches Syndrom (28, 29)

Das nephrotische Syndrom ist gekennzeichnet durch eine sehr starke Albuminabnahme, einer erheblichen $\alpha_2$- und $\beta$-Globulinzunahme sowie einer $\gamma$-Globulinzunahme.
Die $\alpha_2$-Globuline können Werte über 60Rel% erreichen. Die $\gamma$-Globuline sind absolut meist vermindert, relativ im Normbereich.

### 1.3.7 Plasmozytom (28, 29)

Plasmozytom wie Makroglobulinämie Waldenström haben einen hohen schmalbasigen Gradienten im $\gamma$- oder $\beta$-Globulinbereich. Selten kann dieser Gradient auch im $\alpha$-Bereich auftreten. Beim $\gamma$-Plasmozytom findet man Albumin, $\alpha$ und $\beta$-Globuline relativ vermindert.

## 2. DIAGNOSTIK MIT HILFE DES EIWEISSPEKTRUMS

Die bisherigen Ausführungen zeigen, daß Elektrophoresebilder im allgemeinen nicht pathognomonisch für ein ganz bestimmtes Krankheitsbild sind. Dennoch kann mit Wuhrmann und Märki (28) von Konstellationstypen gesprochen werden, die bestimmte Krankheitsbilder (z.B. nephrotisches Syndrom, Leberzirrhose, Virushepatitis, Paraproteinämien u.a.) oder Zustände in der Abfolge eines Krankheitsprozesses (akut - chronisch) kennzeichnen. Es wird auf die Darstellung dieser Konstellationstypen in 1.3 verwiesen. Verantwortlich für die Ausbildung der Konstellationstypen sind Konzentrationsveränderungen von Albuminen, der 'akuten Phase-Proteine' und der Immunglobuline (3, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 16, 20, 24).

### 2.1 Albumine (10, 12, 16, 24)

Hypoalbuminämische Zustände können ihre Ursache in Veränderungen von Synthese, Abbau und Verteilung dieses Proteins haben (10). Echte Albuminerhöhungen gibt es nicht (16). Numerisch erhöhte Werte entsprechen einer Pseudohyperalbuminämie durch Verminderung des zirkulierenden Plasmavolumens (z.B. Exsikkose).

Eine verminderte Synthese kann auf Lebererkrankungen - dann müssen allerdings zwischen 75 und 90 % des Leberparenchyms zerstört sein - (5), auf Mangel- oder Fehlernährung sowie auf die kongenitale Analbuminämie zurückzuführen sein.
Das nephrotische Syndrom, großflächige Verbrennungen oder enteraler Proteinverlust können zu erheblichem Albuminverlust führen.
Ein verstärkter Abbau mag die Ursache für ein ideopathisches Ödem sein, gesteigerter Albuminabbau wird aber auch sekundär

bei bestimmten Grundkrankheiten wie dem Cushing-Syndrom der Thyreotoxikose oder bei enteralem Proteinverlust gefunden (24).

Liegt also ein vermindertes Albumin vor, so gilt es, diese Palette der Möglichkeiten vor Augen zu haben, um das Symptom Albuminverminderung diagnostisch verwerten zu können.

## 2.2 Akute-Phase-Proteine (5, 6, 10, 22)

Akute-Phase-Proteine wandern in der Serumeiweißelektrophorese in der $\alpha_1$, $\alpha_2$- und $\beta$-Globulinfraktion (10).
Das Verhalten der $\alpha_1$ und $\alpha_2$-Globuline erlaubt in Synopse mit dem klinischen Bild Aussagen zur Diagnose einer entzündlichen Reaktion. Durch Folgebestimmungen kann der Verlauf der Entzündung beurteilt werden. Bleibt die Erhöhung bestehen, so spricht dies auch für ein Fortbestehen der Entzündung. Steigen die genannten Fraktionen weiter an, ist mit einer Verschlimmerung oder zusätzlichen Komplikation des Krankheitsprozesses zu rechnen (z. B. postoperative Infektion) (22).
Bei chronischen Infekten weist eine Erhöhung der $\alpha_1$- und $\alpha_2$-Globuline auf einen akut entzündlichen Schub hin.
Beispiele erhöhter Plasmakonzentrationen der Akute-Phase-Proteine sind bakterielle und virale - bei letzteren meist geringfügigere - Infektionen sowie Entzündungen durch Gewebsnekrosen (z. B. Myokardinfarkt, Gewebszerfall bei malignen Tumoren, Verbrennungen, postoperativ).
Am meisten sind die $\alpha$-Globuline bei ausgedehnten Verbrennungen und bakteriellen Infektionen erhöht.
Schwangerschaft und Östrogenbehandlung können ebenfalls zu einer Erhöhung führen (6).

Da die Akute-Phase-Proteine in der Leber gebildet werden, wird eine schwere Synthesestörung der Leber, wie es bei einer foudroyant verlaufenden Virushepatitis der Fall ist, zu einem Abfall der genannten Proteine führen (5). Dies ist dann Ausdruck einer schweren Parenchymschädigung dieses Organs.

## 2.3 Immunglobuline (20, 24)

Die Immunglobuline (Ig) haben Antikörpereigenschaften. Im Elektrophoresebild finden sie sich in der $\beta$- und $\gamma$-Fraktion. Das $\gamma$-Globulin besteht zu 90 % aus der Klasse der G-Globuline. Sie sind verantwortlich für die Form des $\gamma$-Gipfels.
Nur bei starker Vermehrung von Ig-A und Ig-M führen diese Globuline zu einer Veränderung des Elektropherogramms im $\beta$ und $\gamma$-Bereich. Für Ig-D und Ig-E werden exzessive Veränderungen benötigt, um eine Veränderung in der Extinktions-Orts-Kurve zu erreichen.
Die Form des $\gamma$-Gipfels gibt Auskunft, ob eine polyklonale, eine oligoklonale oder monoklonale Gammopathie vorliegt (20).
Polyklonale Gammopathien zeigen charakteristischerweise eine breitbasig aufsitzende Vermehrung der $\gamma$-Globulinfraktion (breiter Antigeneinstrom führt zu vielfältiger Immunglobulinantwort).
Oligoklonale Gammopathien bestehen aus einer Vermehrung eines Teils der $\gamma$-Globuline. Das Elektropherogramm ist im $\gamma$-Bereich nicht breitbasig.
Monoklonale Gammopathien sind auf exzessive Produktionssteigerung von Antikörpern einer Plasmazelle zurückzuführen. Eine homogene Vermehrung eines spezifischen Immunglobulins ist die Folge. In der Extinktionskurve sind schmalbasige Gradienten im $\beta$ oder $\gamma$-Bereich sichtbar. Immunglobulinmangelzustände werden mit der Elektrophorese nur erfaßt, wenn IgG mitbetroffen ist. Sind andere Immunglobuline betroffen - bei bestehendem klinischem Verdacht eines Immunglobulinmangelzustands - , so sind andere Verfahren der Proteindifferenzierung heranzuziehen (vgl. 3.2).

## 3. SPEZIELLE VERFAHREN ZUR KONTROLLE DER EIWEISS-VERSCHIEBUNGEN (TECHNISCHE FRAGEN DER TRENNUNG)

Die im praktischen Teil der Arbeit untersuchten Elektrophoreseproben wurden auf Zellulose-Acetat-Folien (CAF) untersucht. Deshalb soll auch das Hauptaugenmerk diesem Verfahren dienen. Die Grenzen und Möglichkeiten dieses Verfahrens zu diskutieren, setzt voraus, andere gebräuchliche Verfahren der Eiweißtrennung kurz darzustellen.
Grundsätzlich lassen sich drei heute gebräuchliche Verfahren der Eiweißtrennung unterscheiden:

- die Zellulose-Acetat-Folienelektrophorese
- die Immunelektrophorese
- die radiale Immundiffusion

Die erste Methode erlaubt qualitative und quantitative (über Gesamteiweißbestimmung), die zweite qualitative, die dritte quantitative Aussagen (1, 7, 24).

### 3.1 Die Immunelektrophorese (7)

Bei der immunelektropharetischen Analyse des Serumeiweißes werden zwei Verfahren kombiniert:

1. die elektrophoretische Trennung der Serumproteine
2. Differenzierung der Proteine nach antigenen Eigenschaften mittels zweidimensionaler Diffusion

Nützlich hat sich die Immunelektrophorese vor allem bei der Diagnose von Para- und Defektproteinämien (Fehlen der entsprechenden Präzipitationslinie) erwiesen.
In Fällen, die auf Zellulose-Acetat-Folien (= CAF) lediglich eine Dysproteinämie zeigen, kann die Immunelektrophorese gegebenenfalls eine Paraproteinämie (4) nachweisen.

Mit der Verwendung der Immunelektrophorese lassen sich im menschlichen Serum bis zu 30 verschiedene Fraktionen nachweisen (4). Schwierigkeiten macht jedoch bisweilen die klinische Zuordnung (21).

### 3.2 Die radiale Immundiffusion (1, 4)

Dabei wird das Antiserum in eine Gelschicht eingebettet, das Antigen diffundiert von einem Startloch aus in die Gelschicht. Das entstehende Präzipitat bildet einen Ring, dessen Fläche proportional zur Menge des Antikörpers ist. Über Standardkurven kann man die Menge des Antigens bestimmen.
Die Methode dient zur Identifizierung von Proteinen mit spezifischen Antisera, dem Nachweis bestimmter Antigene oder Antikörper (1).
Sie erlaubt zum Beispiel eine genaue Quantifizierung der Fraktion der $\gamma$ -Globuline, insbesondere von Ig-A, IgM und IgG. Dies ist der Diagnostik von Leberkrankheiten, Nierenerkrankungen sowie Krankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis (7) nützlich. Im Vergleich zur Elektrophorese ist anzuführen, daß mit der radialen Immundiffusion höhere Werte für die Summe von $\alpha_1$- und $\gamma$ -Globulinfraktionen erzielt werden, niedrigere dagegen für die Summe von $\alpha_2$ und $\beta$ - Globulinen. Albumin wird immunchemisch niedriger bestimmt als mit der Eiweißelektrophorese (24).

### 3.3 Die elektrophoretischen Trennungsmethoden

Grundsätzlich lassen sich zwei Formen der Elektrophorese unterscheiden:

1. die freie Elektrophorese
2. die Trägerelektrophorese

### 3.3.1 Die freie Elektrophorese

Bei der freien Elektrophorese nach Tiselius (26) wandern die Proteine in einer freien Pufferlösung.
Die freie Elektrophorese ist nützlich für die exakte Bestimmung des isoelektrischen Punktes eines Proteins und für die Bestimmung der Homogenität von Proteinpräparaten. Sie dient damit hauptsächlich wissenschaftlichen Fragestellungen.

### 3.3.2 Die Trägerelektrophorese

Im Gegensatz zur freien Elektrophorese treten hier Wechselwirkungen mit dem Trägermaterial auf. Dazu gehören Adsorption, mechanische Bremsung, Elektroosmose und Verdunstungseffekte (19). Trägermedien sind Filterpapier, Zellulose-Acetat-Folien, Stärkegel, Agargel und Polyacrylamidgel (4).

#### 3.3.2.1 Elektrophorese auf Nicht-CAF

Der Papierelektrophorese kommt heute nur noch historisches Interesse zu. Nachteile der Papierelektrophorese im Vergleich zur CAF-elektrophorese sind die Adsorption von Proteinen, lange Trennzeiten, Trennunschärfe. Anfärbung und Abfärbung erfolgt langsamer als auf CAF (4).

Vorteil des Agargels ist die völlige Transparenz des getrockneten Agarfilms (4). Es können mehr als acht Fraktionen dargestellt werden. Nachteilig ist die notwendige Zubereitung des Agars. Die Stärkegelelektrophorese dient der Analyse von Proteohormonen, Lipo- und Glykoproteiden, Hämoglobin und der Differenzierung von Hämoglobinphänotypen. Das Verfahren ist kompliziert. Das Auflösungsvermögen ist sehr groß (mehr als 20 Banden). Die Polyakrylamidgelelektrophorese besitzt von allen elektrophoretischen Methoden das größte Auflösungsvermögen (4). Es ist jedoch sehr schwierig, die komplizierten Muster zu interpretieren. Deswegen hat das Verfahren in der Praxis bisher kaum Verwendung gefunden.

### 3.2.2.2. Elektrophorese auf CAF

Zur Technik der Elektrophorese vergleiche Thomas (24), Kohn, J. (14, 15).

Die Aussagekraft der Elektropherogramme hängt ab von der Präzision und der Richtigkeit der Methode. Die Präzision drückt sich aus in der Reproduzierbarkeit der Resultate, die Richtigkeit trifft eine Aussage, inwieweit die verwandte Methode in der Lage ist, den wahren Wert anzugeben (18).

Thomas (24) fordert für die Präzision von Tag zu Tag für die Serumeiweißeletrophorese auf CAF folgende Werte (angegeben in relativer Standardabweichung):

Albumin 3.5 %
$\alpha_1$ - Globulin 12 % ($\pm$)
$\alpha_2$ - Globulin 8 %
$\beta$ - Globulin 8 %
$\gamma$ - Globulin 8 %.

Die Ursache für die große Streubreite liegt in Fehlermöglichkeiten vom Auftragen des Serumeiweißes auf die CAF bis zu dessen Trennung, zum anderen auch in der Auswertung.

Rick (19) hat eine Liste häufiger Fehlerursachen bis zur Auswertung zusammengestellt, eine noch erweiterte Fehlerliste findet sich bei Thomas (24).

- Pufferlösung benutzt, die nicht die richtige Molarität und/oder nicht den vorgeschriebenen pH-Wert zeigt
- Pufferlösung zu häufig verwendet
- Folie nicht vollständig mit Puffer getränkt
- überschüssige Flüssigkeit nicht ausreichend von der Folie entfernt
- Folie so in die Kammer eingelegt, daß die Enden nicht in die Pufferlösung eintauchen
- zuviel oder zuwenig Serum aufgetragen
- Serum nicht gleichmäßig aufgebracht
- Folie während der Trennung nicht ausreichend gespannt
- nicht die vorgeschriebene Spannung eingestellt oder nicht die optimale Trennzeit eingehalten
- Kammer falsch gepolt
- Färbe- und Entfärbelösung nicht häufig genug erneuert, dadurch unzureichende Anfärbung und unvollständige Entfärbung
- Transparenzbad nicht häufig genug frisch angesetzt, Streifen daher nicht ausreichend durchsichtig
- Transparente Folie beim Aufbringen in Objektträger verzogen
- Folie nicht luftblasenfrei auf den Objektträger aufgebracht
- Folie nicht ausreichend oder bei zu hoher Temperatur getrocknet
- Folie nicht vorschriftsmäßig in das Auswertegerät eingelegt

Demgegenüber sind die Fehlermöglichkeiten bei der Auswertung normalerweise geringer und fallen auch tatsächlich weniger zu Buche, sind jedoch trotzdem nicht zu vernachlässigen. Die Auswertung geschieht heute auf Auswertegeräten, die folgende Funktionen zu erfüllen haben (25):

1. Transparzenphotometrische Erstellung einer Extinktions-Ortskurve
2. Anteilsmäßige Ermittlung der einzelnen Fraktionen an der gesamten Proteinmenge in Prozent
3. Berechnung der Eiweißkonzentration der Fraktionen. Sie wird aus den Prozentwerten und der Gesamteiweißkonzentration ermittelt

Fehlermöglichkeiten liegen vor allem in den Punkten eins und zwei. So kann zum Beispiel durch mangelnde Überwachung der Nullinie und nicht präzise Einstellung des Nullwertes ein falsches Resultat entstehen (25).

Die photometrischen Eigenschaften sollen die Erstellung vergleichbarer Meßergebnisse sichern. Dazu sind nötig eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, hohe Linearität, Messung mit spektraler Reinheit sowie Langzeitkonstanz und kurze Einstellzeit (25). Bei der Bestimmung der Reproduzierbarkeit ist zu berücksichtigen, daß sich bei schwachen Färbungen Fehler ganz besonders leicht einschleichen, da die Einstellung der Nullinie schwierig wird.

Zu berücksichtigen bleibt, daß die Auswertung von Elektrophoresen, ausgeführt auf unterschiedlichen Anlagen (z.B. Elphormat, Eppendorf-Elektrophoreseauswerter, Millipore-Pheroscope-Densitometer, Vogel-Multiphoreseauswerter) hochsignifikant unterschiedliche Resultate ergibt (13). Die Vergleichbarkeit der Daten, durchgeführt in unterschiedlichen Kliniken auf unterschiedlichen Anlagen muß demnach sehr skeptisch beurteilt werden.

## TEIL III

### Fragestellung

Die Fragestellung dieser Arbeit ist es, ob bei allen technischen und anderweitigen Fehlermöglichkeiten des Verfahrens der Celluloseacetatfolien-Elektrophorese Absolutwerte und Relativwerte der Serumeiweißfraktionen im Zusammenhang mit dem jeweiligen Gesamteiweißwert diagnostisch zuverlässige Aussagen erlauben.
Die Frage wird zusätzlich dadurch eingeengt, daß bezüglich des Gesamteiweißes nur hyper- und hypoproteinämische Seren, bei den Einzelfraktionen nur hyper- oder hypoalbuminämische Proben zur Gruppenbildung herangezogen werden.
Somit soll untersucht werden, ob über die Feststellung der Häufigkeit solcher im folgenden angegebener Gruppen hinaus signifikante Abweichungen von den Normalwerten in den Globulinfraktionen auftreten.

TEIL IV

Durchführung der Untersuchung

Die im Zeitraum des Jahres 1979 angefallenen Elektrophoreseproben werden auf ihren Eiweißgehalt hin überprüft.
Es wird eine Gruppe mit niedrigem, eine mit hohem Gesamteiweiß gebildet. Die Höhe des Albumins ist das nächste Kriterium der Unterteilung. Demnach ergibt sich folgendes Schema:

Als Normalwerte werden die von Deutsch/Geyer für CAF-elektrophophorese angegebenen Werte übernommen (4):

Normalbereiche für Trennung auf CAF:

| | Rel % | Abs.-Werte g% |
|---|---|---|
| Albumin | 56 - 66 | 3.8 - 5 |
| $\alpha_1$-Globulin | 2.5 - 4.5 | 0.2 - 0.35 |
| $\alpha_2$-Globulin | 6.7 - 10 | 0.5 - 0.75 |
| $\beta$ -Globulin | 8.5 - 14 | 0.6 - 1.0 |
| $\gamma$ -Globulin | 11.0 - 19 | 0.7 - 1.5 |

1. ABSOLUTWERTE:

Die vier Untergruppen wurden jeweils auf Absolut- und Relativwerte hin untersucht.

1.1 Gruppe 'hohes Gesamteiweiß - niedriges Albumin':
Die $\alpha_1$-, $\alpha_2$ und $\beta$ -Globuline sind im Durchschnitt leicht erhöht. Das $\gamma$ -Globulin ist deutlich erhöht (etwa das zweifache des höchstzulässigen Normalwertes). Die Stichprobe ist 155. Der durchschnittliche Albuminwert ist 3.3 g%.

1.2 'Hohes Gesamteiweiß - hohes Albumin'

Die $\alpha_1$, $\alpha_2$ und $\beta$ -Globuline sind im Normbereich, das $\gamma$ -Globulin ist deutlich erhöht (etwa das 1.5fache des höchstzulässigen Normalwertes). Die Stichprobe ist 77, der durchschnittliche Albuminwert ist 5.2 g%.

1.3 'Niedriges Gesamteiweiß - niedriges Albumin'

$\alpha_1$ ist im Normbereich, $\alpha_2$ an der oberen Normgrenze, $\beta$ tendiert zur unteren Normgrenze, $\gamma$ ist im Normalbereich. Die Stichprobe umfaßt 817. Der Durchschnittswert des Albumins ist 2.8 g%.

1.4 'Niedriges Gesamteiweiß - Hohes Albumin'

Diese Gruppe enthält kein Element

## 2. RELATIVWERTE

2.1 'Hohes Gesamteiweiß - niedriges relatives Albumin'

Die $\alpha_1$, $\alpha_2$- und $\beta$ -Globuline liegen im Normbereich, das $\gamma$ - Globulin ist deutlich erhöht (etwa 1.5fach). Die Stichprobe umfaßt 462 Einheiten. Der Durchschnittswert des Albumins beträgt 46.4 Rel%.

2.2 'Hohes Gesamteiweiß - hohes relatives Albumin'

Diese Gruppe umfaßt nur 4 Proben. Der durchschnittliche Albuminwert ist 67.4 Rel %. $\alpha_1$ und $\alpha_2$ liegen knapp unter der unteren Normgrenze, $\beta$ und $\gamma$ sind im Normbereich.

2.3 'Niedriges Gesamteiweiß - niedriges relatives Albumin'

$\alpha_1$ ist erhöht (1.4fach), $\alpha_2$ ist deutlich erhöht (1.6fach), $\beta$ und $\gamma$ -Globuline sind im Normbereich.
Stichprobe: 509 Albumin: 46.9

2.4 'Niedriges Gesamteiweiß - hohes relatives Albumin'

Die $\alpha_1$, $\alpha_2$ und $\beta$ -Globuline sind im Normbereich, das $\gamma$ - Globulin liegt mit 9.2 % an der unteren Normgrenze.
Stichprobe n = 58, Albumin: 70,2 Rel%.

## 3. NUMERISCHE WERTE

Bei der Gruppe 'hoher Eiweißwert' fanden sich 635 Proben, bei der Gruppe 'niedriger Eiweißwert' waren es 874.
Es werden zunächst die Absolutwerte, dann die Relativwerte dargestellt.

Absolutwerte:

3.1 Hoher Eiweißwert ( > 8,0% g%)

3.1.1 Niedriges Albumin ( < 3.8 g%)

Die Gruppe enthält 155 Elemente

Summe (Albumin) = 513.39

Summe (Albumin)/n = 3.33 $s = \pm 0,4$

Summe ( $\alpha_1$) = 56,78

Summe ( $\alpha_1$)/n = 0,37 (Normalwert: 0,2 - 0,35g%)
$s = \pm 0,13$

Summe ( $\alpha_2$) = 130.09

Summe ( $\alpha_2$)/n = 0,84 (Normalwert: 0.5 - 0.75 g%)
$s = \pm 0,29$

Summe ( $\beta$ ) = 168,02

Summe ( $\beta$ )/n = 1.08 (Normalwert: 0,6 - 1.0 g%)
$s = \pm 0,38$

Summe ( $\gamma$ ) = 458.81

Summe ( $\gamma$ )/n = 2.96 (Normalwert: 0.7 - 1.5g%)
$s = \pm 1,03$

3.1.2 hohes Albumin ( > 5g%)

Die Gruppe enthält 77 Elemente

Summe(Albumin) = 399.15

Summe(Albumin)/n = 5.18 $s = \pm 0,16$

Summe ( $\alpha_1$) = 18.61

Summe ( $\alpha_1$)/n = 0.24 $s = \pm 0,1$

Summe ( $\alpha_2$) = 53.1

Summe ( $\alpha_2$)/n = 0.69 $s = \pm 0,19$

| | | | |
|---|---|---|---|
| Summe ( β ) | = | 63.13 | |
| Summe ( β )/n | = | 0.82 | s = ± 0,43 |
| Summe ( γ ) | = | 150.61 | |
| Summe ( γ )/n | = | 1.96 | s = ± 1,94 |

3.2 niedriger Eiweißwert (kleiner 6g%)

3.2.1 niedriges Albumin (kleiner 3.8g%)

Die Gruppe enthält 817 Elemente.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Summe (Albumin) | = | 2301.25 | |
| Summe (Albumin)/n | = | 2.82 | s = ± 0,63 |
| Summe ( $\alpha_1$ ) | = | 254.9 | |
| Summe ( $\alpha_1$ )/n | = | 0.31 | s = ± 0,11 |
| Summe ( $\alpha_2$ ) | = | 592.62 | |
| Summe ( $\alpha_2$ )/n | = | 0.73 | s = ± 0,27 |
| Summe ( β ) | = | 526.86 | |
| Summe ( β )/n | = | 0.64 | s = ± 0,19 |
| Summe ( γ ) | = | 711.57 | |
| Summe ( γ )/n | = | 0.87 | s = ± 0,39 |

3.2.2 Hohes Albumin (größer als 5.0 g%)

Die Gruppe enthält kein Element

Relativwerte

3.1 Hoher Eiweißwert

3.1.1 Niedriges relatives Albumin
n = 462

Summe (Albumin) = 21432.2
Summe (Albumin)/n = 46.4 (Normalwert : 56 - 66 Rel%)
s = ± 6,9
Summe ( $\alpha_1$ ) = 186.48
Summe ( $\alpha_1$ )/n = 3.9 (Normalwert: 2.5 - 4.5 Rel%)
s = ± 1,4
Summe ( $\alpha_2$ ) = 4390.3
Summe ( $\alpha_2$ )/n = 9.5 (Normalwert: 6.5 - 10 Rel%)
s = ± 2,7
Summe ( $\beta$ ) = 5740.7
Summe ( $\beta$ )/n = 12.4 (Normalwert: 8.5 - 14 Rel%)
s = ± 4,8
Summe ( $\gamma$ ) = 12745.8
Summe ( $\gamma$ )/n = 27.6 (Normalwert: 11.0-19.0 Rel%)
s = ± 8,5

3.1.2 Hohes relatives Albumin

Die Gruppe enthält nur vier Elemente!

Summe (Albumin) = 270.4
Summe (Albumin)/n = 67.6 s = ± 1,76

Summe ( $\alpha_1$ ) = 8.6
Summe ( $\alpha_1$ )/n = 2.2 s = ± 1,14

| | | | |
|---|---|---|---|
| Summe ( $\alpha_2$) | = | 23.6 | |
| Summe ( $\alpha_2$)/n | = | 5.9 | s = ± 1,81 |
| Summe ( $\beta$ ) | = | 37 | |
| Summe ( $\beta$ )/n | = | 9.25 | s = ± 2,05 |
| Summe ( $\gamma$ ) | = | 60.4 | |
| Summe ( $\gamma$ )/n | = | 15.1 | s = ± 1,93 |

3.2 Niedriger Eiweißwert

3.2.1 Niedriges relatives Albumin

Die Gruppe enthält n = 509

| | | | |
|---|---|---|---|
| Summe (Albumin) | = | 28878.5 | |
| Summe (Albumin)/n | = | 46.9 | s = ± 7,2 |
| Summe ( $\alpha_1$) | = | 3181.1 | |
| Summe ( $\alpha_1$)/n | = | 6.3 | s = ± 2,3 |
| Summe ( $\alpha_2$) | = | 8230.4 | |
| Summe ( $\alpha_2$)/n | = | 16.2 | s = ± 7,0 |
| Summe ( $\beta$ ) | = | 6541.6 | |
| Summe ( $\beta$ )/n | = | 12.9 | s = ± 3,4 |
| Summe ( $\gamma$ ) | = | 9119.2 | |
| Summe ( $\gamma$ )/n | = | 17.9 | s = ± 7,7 |

3.2.2 Hohes relatives Albumin

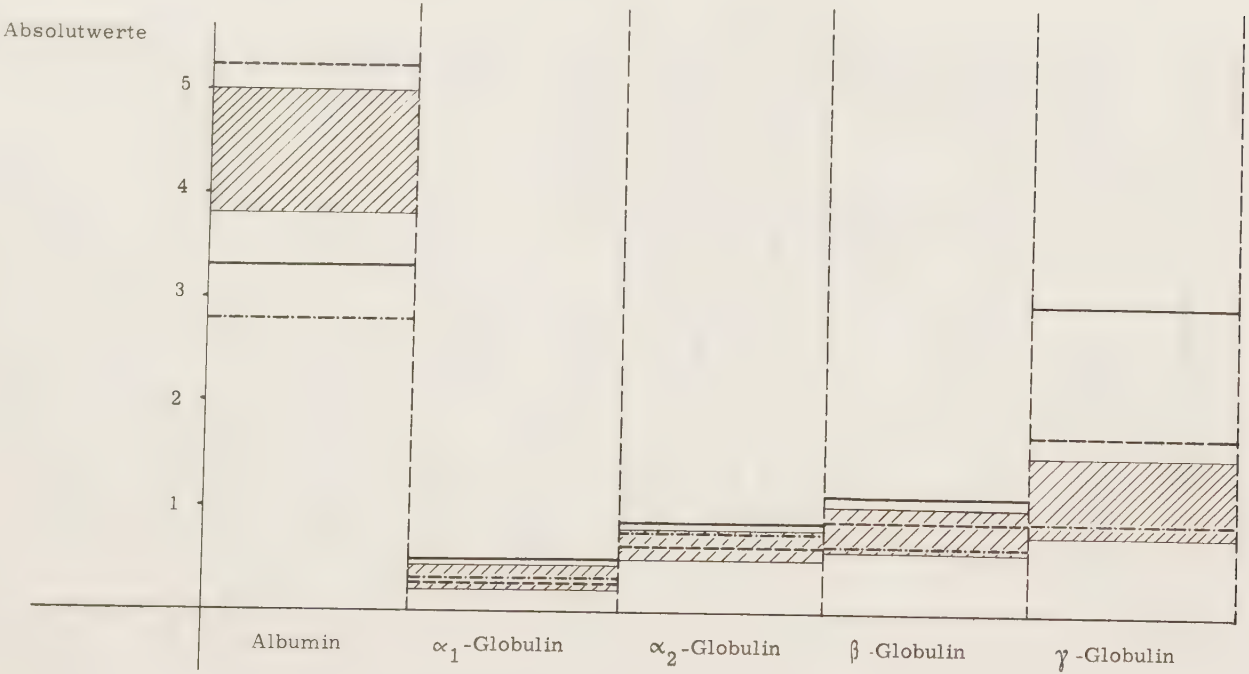
Die Gruppe enthält n = 58 Elemente

| | | | |
|---|---|---|---|
| Summe (Albumin) | = | 4069.1 | |
| Summe (Albumin)/n | = | 70.2 | s = ± 3,57 |
| Summe ( $\alpha_1$ ) | = | 210.1 | |
| Summe ( $\alpha_1$ )/n | = | 3.6 | s = ± 1,41 |
| Summe ( $\alpha_2$ ) | = | 472.5 | |
| Summe ( $\alpha_2$ )/n | = | 8.2 | s = ± 2,36 |
| Summe ( $\beta$ ) | = | 517.3 | |
| Summe ( $\beta$ )/n | = | 8.9 | s = ± 2,56 |
| Summe ( $\gamma$ ) | = | 513.9 | |
| Summe ( $\gamma$ )/n | = | 9.2 | s = ± 2,99 |

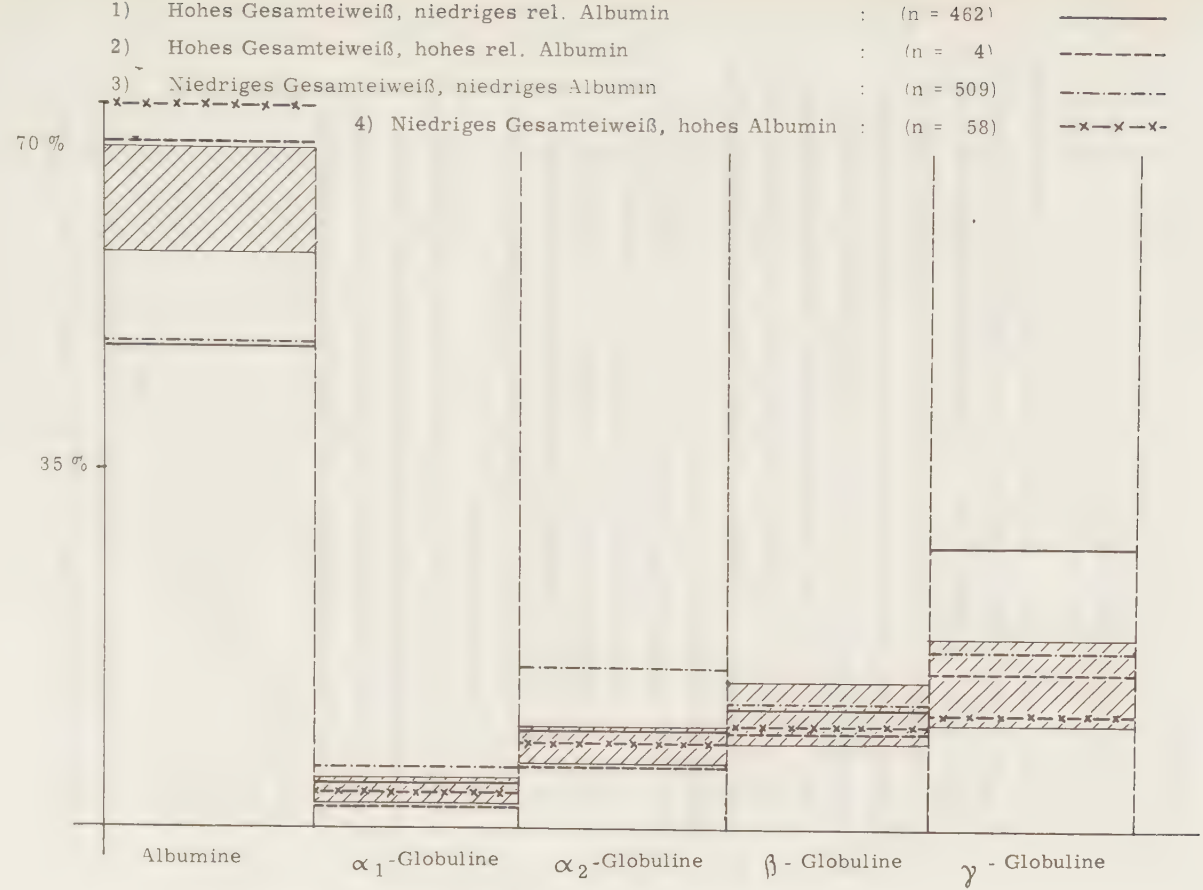
Tab. 1:

Hohes Gesamteiweiß, niedriges Albumin : (n = 155)
Hohes Gesamteiweiß, hohes Albumin : (n = 77)
Niedriges Gesamteiweiß, niedriges Albumin : (n = 817)

: Normbereich




4. GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER ABSOLUTWERTE




5. GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER RELATIVWERTE

TEIL V

Diskussion

## 1. DATENGEWINNUNG

Die vorliegenden Werte der Einzelfraktionen bzw. des Gesamteiweißgehaltes sind aus den Unterlagen des Zentrallabors der Medizinischen Klinik entnommen. Während des Jahres 1979 wurde für die Gesamteiweißbestimmung und die elektrophoretische Analyse der Plasmaproteine gleiche Verfahren verwendet ohne die Zäsur einer apparativen Umstellung. Die hier versuchte Analyse des Serumeiweißbildes, bezogen auf den Gesamteiweißgehalt, kann deswegen davon ausgehen, daß kein apparativ bedingter Fehler die Aussagen belastet, beziehungsweise ihren Wert relativiert. Unabhängig davon konnte jedoch nicht berücksichtigt werden:

- Medikation des Patienten und dadurch veränderte Anfärbbarkeit der Eiweißfraktionen
- Künstlich verursachte Hydrämie (z.B. während der Dialyse; exsikkotische Veränderungen durch Fehler in der Pflege vor der Krankenhausaufnahme, bzw. diuretische Behandlung)

Wenn trotz dieser Fehlermöglichkeiten eine Relation zwischen Gesamteiweißgehalt und Serumeiweißbild gesucht wird, geschieht dies aus der Überlegung, daß eine Orientierung gefunden werden muß, die über die Relativprozente hinaus eine diagnostische Aussage erlaubt.

## 2. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

### 2.1 Relativwerte

Die Relativwerte der einzelnen Gruppen lassen die Frage aufkommen, welche Ursache für die Verschiebung in den Einzelfraktionen aufzufinden ist.

Bei der ersten Gruppe (hohes Gesamteiweiß - niedriges Albumin) ist sie besonders deshalb eine eigene, weil Albumin erniedrigt, die $\gamma$ - Globuline erhöht, $\alpha_1$ und $\alpha_2$ an der oberen Normgrenze sind. Dies läßt sich nur aus einer veränderten Farbannahme des Albumins erklären. Gesamteiweiß und kleinmolekulare Fraktionen zeigen unmißverständlich eine Tendenz zur Anhebung.

Das Verhalten der Gruppe drei mit niedrigem Gesamteiweiß und niedrigem Albumin unterstützt diese Vorstellung einer verminderten Anfärbbarkeit des Albumins, da bei Albuminerniedrigung in dieser Gruppe der Albuminwert dem entspricht, welcher bei hohem Gesamteiweiß festgestellt werden kann.

Der Befund der Gruppe zwei (hohes Gesamteiweiß und hohes Albumin) scheint dieser Aussage zunächst zu widersprechen. In Wirklichkeit ist mit dem erhöhten Albuminspiegel eine Erniedrigung von $\alpha_1$-, $\alpha_2$-, $\beta$ - und auch $\gamma$ -Globulinen gekoppelt, was auf eine besondere Verschiebung zugunsten des Albumins schließen läßt. Zu berücksichtigen ist jedoch, daß die Aussagekraft dieser Gruppe sehr gering ist, da in ihr sich nur wenige Proben befinden (vgl. 3.1.2).

Eine Differenzierung der Relativwerte der Gruppen im Beta-Bereich bringt keine wesentlichen Aussagen.

Herausfallend werden die Fraktionen $\alpha_1$, $\alpha_2$ und $\gamma$ dargestellt, wobei im $\alpha_1$ und $\alpha_2$-Bereich die höchsten Werte bei niedrigem Gesamteiweiß, im $\gamma$ -Bereich die Höchstwerte bei hohem Gesamteiweiß gefunden werden konnten.

Bezüglich der Häufigkeit sind die Gruppen 'Hohes Gesamteiweiß - niedriges relatives Albumin' (3 3.1.1, Relativwerte) und 'Niedriges

Gesamteiweiß - niedriges relatives Albumin' 3.2.1) etwa gleich stark. Vom Gesamteiweißgehalt kann also nicht auf den relativen Albuminanteil geschlossen werden. Krankheitsbezogen läßt die Kombination 'Hyperproteinämie - niedriges relatives Albumin' Konstellationen zu, wie sie besonders in Abschnitt 1.1 und 2.1 dargestellt wurden. Da das niedrige Albumin in der Gruppe 3.1.1 mit einem hohen $\gamma$-Globulin korreliert, können als Ursache dafür sowohl neoplastische (1.1.1) wie auch chronisch entzündliche Erkrankungen möglich sein (1.3.2). Bei der Gruppe 3.2.1 fällt, wie erwähnt, das hohe $\alpha_2$-Globulin (akute-Phase-Protein) auf. Ein wichtiger Grund ist in 1.3.1 dargestellt.
Die Gruppen 'Hohes Gesamteiweiß - hohes relatives Albumin' (3.1.2) und 'Niedriges Gesamteiweiß - hohes Albumin' (3.2.2) haben anteilsmäßig nur geringen Umfang, die Gruppe 3.1.2 enthält sogar nur vier Elemente. Pathophysiologisch ist zunächst eine Pseudohypoproteinämie, bzw. Pseudohyperproteinämie in Betracht zu ziehen (vgl. dazu auch (16)).
Faßt man das Ergebnis der Relativwerte zusammen, so ist festzustellen, daß mit dem verwendeten Trennverfahren bei hohem, wie bei niedrigem Gesamteiweiß hohe Albuminwerte zu erreichen sind, daß die kleinen Fraktionen sich diesbzüglich anders verhalten, indem sie fast ausschließlich im Normbereich bleiben.

## 2.2 Abhängigkeit der Absolutwerte

Der Vergleich der Absolutwerte stellt sich einfacher dar, indem die Gruppe 'hohes Gesamteiweiß - hohes Albumin' den höchsten Albuminwert liefert. Ebenso können sowohl bei hohem wie auch bei niedrigem Gesamteiweiß niedrige durchschnittliche Albuminwerte gefunden werden. Dieses Verhalten steht in Übereinstimmung mit der zu erwartenden Einstellung des Albuminspiegels bei vorgegebener Eiweißkonzentration.

Die Absolutwerte für die $\alpha_1$- $\alpha_2$ und $\beta$ -Fraktionen zeigen keine wesentlichen Unterschiede und liegen auch bei niedrigem Albumin nur wenig über bzw. im Normbereich. Im $\gamma$ -Globulin macht sich jedoch das Phänomen bemerkbar, daß nur bei niedrigem Albumin und hohem Gesamteiweiß ein hoher Globulinwert zu finden ist.
Als Gegensatz erstaunlich ist dann der niedrige $\gamma$ -Globulinwert bei niedrigem Albumin und niedrigem Gesamteiweiß.
Bezüglich der Stärke der Gruppen ist zu berichten, daß die Konstellation 'Niedriges Gesamteiweiß - niedriges Albumin' (3.1.1, Absolutwerte) am meisten Elemente hat, gefolgt von der Gruppe 'hohes Gesamteiweiß - hohes Albumin' (3.1.1). Die Gruppe 'Niedriges Gesamteiweiß - hohes Albumin' hat kein Element.
Die deutliche Erhöhung der $\gamma$ -Globuline in der Gruppe 3.1.1 spricht für die Konstellation 1.1.1 oder 1.1.2. Da die Hyperalbuminämie in der Gruppe 'Hohes Gesamteiweiß - hohes Albumin' von einer Erhöhung der $\gamma$ -Globuline begleitet ist, ist neben der Plasmavolumenänderung auch eine Steigerung der Globulinproduktion anzunehmen. Das in 1.3.2 geschilderte Krankheitsbild entspricht dieser Konstellation. Differenziertere Betrachtungsweisen sind auf Grund der Gruppeneinteilung nicht möglich.

## 2.3 Bedeutung der Befunde für die Praxis

Bei den Absolutwerten sollte bei hohem Gesamteiweiß und erniedrigtem Albumin immer an die Möglichkeit einer $\gamma$ -Globulinvermehrung gedacht werden. Ist der Gesamteiweißgehalt jedoch niedrig, ist auch eine niedrige $\gamma$ -Globulineinstellung möglich. Dies hat eine Parallele in der klinischen Erfahrung, daß häufig ein Antikörpermangel bei Eiweißmangel besteht (vgl. 2.3). Der Wechsel des Albumins in Relation zu hohem oder niedrigem Gesamteiweiß läßt somit eine gewisse Aussage über die Einstellung des relativen $\gamma$ -Globulingehaltes zu. Aus der Bewertung der Relativwerte ist eine

weitere Differenzierung möglich. Hier bedeutet eine Erniedrigung des Albumins bei niedrigem Gesamteiweiß einen Hinweis auf die mögliche Vermehrung der $\alpha_1$, vor allem aber der $\alpha_2$-Fraktion. Ein niedriges Albumin bei hohem Gesamteiweiß hat jedoch ähnlich wie bei den Absolutwerten die Wertigkeit einer begleitenden Hypergammaglobulinämie.

Bezogen auf andere Kombinationen zwischen Gesamteiweiß und Albuminkonzentrationen ist der Vergleich der Relativwerte verhältnismäßig unergiebig. Hohe Albuminrelativwerte werden bei hohem und niedrigem Gesamteiweiß von Parallelfraktionen begleitet, die im Normbereich liegen.

Faßt man das Gesamtergebnis zusammen, so bleibt zu fordern, Absolutwerte und Relativwerte stets im Zusammenhang mit dem Gesamteiweißgehalt zu sehen, um die Abhängigkeit von Gesamteiweiß und Serumeiweißbild diagnostisch mehr nutzen zu können.

TEIL VI:

## Zusammenfassung

Aus den in einem Jahr im Zentrallabor der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg anfallenden Eiweiß-Elektrophoresen wurden solche mit Hyper-, bzw. Hypoproteinämie, sowie mit Hyper- und Hypoalbuminämie ausgewählt. Die Untersuchung in den Einzelfraktionen wurde mit den Absolutwerten und Relativwerten durchgeführt.

Von den acht theoretisch möglichen konnte die Gruppe 'Niedriges Gesamteiweiß - hohes absolutes Albumin' empirisch nicht verifiziert werden.

Auffallend bei den Absolutwerten ist die Gruppe 'Hohes Gesamteiweiß - niedriges Albumin', die bei den Globulinen ein hohes $\gamma$ -Globulin aufweist.

Bei den Relativwerten sind zwei Ergebnisse bemerkenswert: die Gruppe 'Hohes Gesamteiweiß - niedriges relatives Albumin' zeigt ein deutlich erhöhtes relatives $\gamma$ -Globulin, die Gruppe 'Niedriges Gesamteiweiß - niedriges relatives Albumin' fällt durch ein hohes $\alpha_2$-Globulin auf. Da die erwähnten Gruppen auch anteilsmäßig stark sind, kommt diesen Resultaten ein gewisser prognostischer Charakter zu. Klinisch können jedoch diesen Konstellationen - wie Teil II zeigt - mehrere Krankheitsbilder entsprechen.

In den übrigen Gruppen bewegen sich die Globuline im Normbereich.

LITERATURVERZEICHNIS


(1) Blaich, R. — Analytische Elektrophoreseverfahren Praktikum der Proteinuntersuchung in Elektrophorese, Elektrofokusierung und Isotachophorese, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978

(2) Boggs, D.R., Fahey, J.F. — Serum protein changes in malignant diseases J. Nat. Cancer Inst. 25 (1960) 1381

(3) Catsimpoolas, E. — Electrophoresis, Elsevier-Publishers, Amsterdam 1978

(4) Deutsch, E., Geyer, G. — Laboratoriumsdiagnostik, Verlag Brüder Hartmann, Berlin 1975

(5) Feyerabend, H., Gerlach, U. — Serumproteine und diagnostische Bedeutung von Serumeiweißveränderungen, in: Klinische Hepatologie, Hgg. Kühn, H.H., Wernze, H., Thieme-Verlag, Stuttgart 1979

(6) Fisher, C.L., Gill, C.W. — Acute phase proteins, in: Ritzmann, S.E., Daniels, J.C., Serum protein abnormalities, Little, Brown & Co., Boston 1975

(7) Grabar, P., Bartin, P. — Immunelektrophoretische Analyse, Elsevier-Publishers, Amsterdam 1974

(8) Hitzig, W. — Plasmaproteine, Pathophysiologie und Klinik
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1977

(9) Hollmann, S., u.a. — Biochemische Befunde in der Differentialdiagnose innerer Krankheiten
Thieme-Verlag, Stuttgart 1975

(10) John, D.W., Miller, L.L. — Regulation of net biosynthesis of serum albumin and acute phase protein, J. biol. Chem., 244 (1970), 6134 - 6142

(11) Kawai, T. — Clinical aspects of the Plasma Proteins, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1973

(12) Kleinschmidt, J., Schlicht, H.I. — Die differentialdiagnostische Bedeutung der quantitativen Serumglobulinbestimmung bei Lebererkrankungen, Medizinische Klinik, 72 (1977), 505

(13) Koch, C.D., Führ, J. — Einfluß des Elektrophoreseauswerters auf die Proteinfraktionen, Ärztl. Labor, 20 (1974), 245

(14) Kohn, J. — Zur Technik der Celluloseazetatfolien-Elektrophorese, Ärztl. Labor 10 (1964), 233

(15) Kohn, J. — Cellulose acetate supporting medium for zone electrophoresis
Clin. Chim. Acta, 2 (1957), 297

(16) Linck, Ch., Heller, H., Spengler, G.A., Riva, G. — Gibt es eine Hyperalbuminämie, Schweiz. med. Wochenschrift, 100 (1970), 2056

(17) Peter, G. — Klinische Chemie Rathgeber-Verlag, München 1977

(18) Richterich, R., J.P. Colombo — Klinische Chemie S. Karger-Verlag, Basel 1978

(19) Rick, W. — Klinische Chemie und Mikroskopie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1973, 215

(20) Ritzmann, S.E. — Immunglobulin abnormalities, in: Ritzmann, S.E. u.a., Little, Brown & Co., Boston 1975

(21) Ritzmann, S.E., Levin, W.C. — The practical application of immuno-electrophoresis, Lab Synopsis 2 (1967) 9

(22) Schumacher, G.H., Schlumberger, D. — Über Änderungen der $Alpha_2$-Globuline des Serums, Dtsch. med. Wsch. 88 (1963), 645

(23) Seiffert, U.B., Gerhardt, S. — Über die Bereiche der Normalwerte der Serumproteinfraktionen in Abhängigkeit vom Kollektiv, Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 9 (1971), 269

(24) Thomas, L. — Eiweiß-Elektrophorese, Grundlagen, Technik, Fehlermöglichkeiten und die Bewertung der Eiweißtrennung auf Cellulose-Acetatfolie, Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1981

(25) Thomas, L. — Anforderungen an Elektrophorese-auswertgeräte, Labor-Praxis in der Medizin, 3 (1980), 28

(26) Tiselius, A. — Electrophoresis, in: Colowich and Kaplan, Methods in enzymology, Vol. 4, N.Y. 1957

(27) Weiss, G. — Diagnostische Bewertung von Laborbefunden, J.F. Lehmanns-Verlag, München 1976

(28) Wuhrmann, F., Märki, H.H. — Dysproteinämien und Paraproteinämien, Schwabe & Co., Basel/Stuttgart 1963

(29) Wuhrmann, F., Wunderly, Ch. — Die Bluteiweißkörper des Menschen, Schwabe & Co., Basel/Stuttgart 1957

Herrn Prof. Dr. med. L. Maiwald danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und für die Übernahme des Referates sowie die umfassende Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. K. Kochsiek möchte ich für die Übernahme des Korreferates bestens danken.

LEBENSLAUF

Am 6. Juli 1947 wurde ich als viertes Kind der Familie Ludwig und Elisabeth Zwack, geb. Knott in Thumsenreuth geboren.

Nach fünfjährigem Besuch der Volksschule in Thumsenreuth wechselte ich an das Augustinus-Gymnasium in Weiden/Opf., wo ich 1967 das Abitur machte.

Nach einem Volkswirtschaftsstudium an der Universität Regensburg und Boulder/Colorado, das ich als Diplomvolkswirt abschloß begann ich 1974 das Studium der Humanmedizin. Die ersten zwei Jahre studierte ich in Regensburg, die klinischen Semester in Würzburg.

Meine Approbation erhielt ich im Oktober 1980.

Gerbrunn, den 19. Dezember 1980

Ludwig A. Zwack